

证 明

REC'D 24 SEP 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 08 15

申 请 号： 02 1 28845.3

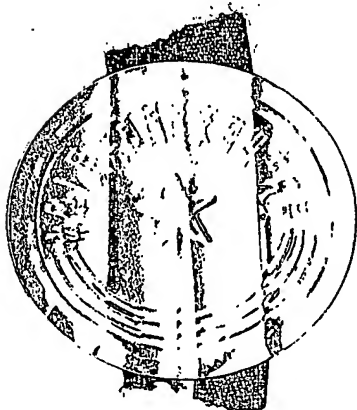
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 药物输送系统——固体纳米药物的制备方法

申 请 人： 刘云清；刘西瑛；刘炜；刘彤

发明人或设计人：刘云清；刘西瑛；刘炜；刘彤

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 9 月 8 日

权 利 要 求 书

1、固体纳米药物的制备方法，其特征在于，配方为：配方 1 主要包含基质、表面活性剂；配方 2 主要包含基质、表面活性剂、稳定剂。

2、根据权利要求 1 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，制备过程为：在加热条件和洁净环境下，按上述配方依序将基质溶于水或亲水性有机溶剂，加入药物和表面活性剂、稳定剂，必要时调节酸度，搅拌使完全溶解，脱色，脱热原，过滤除菌，澄清液在加热下减压浓缩，固化，膨化，干燥。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，所述基质为羟丙基倍他环糊精或羟丙基倍他环糊精与磷脂类的结合。

4、根据权利要求 3 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，羟丙基倍他环糊精与磷脂类的质量比为 1:0.05~0.3。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，表面活性剂可以为吐温 80，其用量视不同药物经试验确定。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，稳定剂可以为聚维酮（PVP）或右旋糖酐 40、70 等，其用量经试验确定。

7、根据权利要求 2 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，制备是于洁净环境中，30~100℃的条件下进行的无菌制备。

8、根据权利要求 2 或 7 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，制备的固体纳米药物，直接用于注射用粉针剂或加辅料后制备片剂、胶囊剂等口服固体制剂。

9、根据权利要求 2 或 7 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，

制备的固体纳米药物，用于溶解后制备各种液体制剂。

10、根据权利要求 2 或 7 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，制备的固体纳米药物溶解后用于制备各种冻干制剂。

11、根据权利要求 1 或 2 所述的固体纳米药物的制备方法，其特征在于，制备的纳米药物制剂，可以是以下各纳米药物：

- A、紫杉醇 (Pactitexel ,Taxol) 制剂；
- B、蒿甲醚 (Artemether) 制剂；
- C、双氢青蒿素 (Dihydroartemisinin) 制剂；
- D、白消安 (Busulfan) 制剂；
- E、尼莫地平 (Nimodipine) 制剂；
- F、尼群地平 (Nitrendipine) 制剂；
- G、硝苯地平 (Nifedipine) 制剂；
- H、地西洋 (Diazepam) 制剂；
- I、桂利嗪 (Cinnarizine) 制剂；
- J、洛伐他汀 (Lovastatin) 制剂；
- K、辛伐他汀 (Simvastatin) 制剂。

说明书

药物输送系统——固体纳米药物的制备方法

所属技术领域

本发明涉及一种药物输送系统，将难溶性有机药物制备为固体纳米药物的基质（载体）配方、制备（生产）方法及其应用。

背景技术

水中难溶性药物常规方法的配方制剂，生物利用度差且高度可变，影响药效，对于新的活性化合物则会影响临床前筛选和临床试验的结果，甚至造成筛选的失误。据报道，估计约有 40% 通过组合化学筛选的活性物质难溶于水，这与临床应用的难溶药物所占比例基本相同。由此可见，“增溶”无疑是药物研究的重大课题。近年来研究的热点除制备为水溶性配合物等方法外，一项新发展是纳米技术。这种技术是利用物理或物理化学的方法，将药物高度分散为稳定的亚微米颗粒（纳米晶），使药物具有诸多新特性，如增加溶解度，显著提高生物利用度，稳定和提高药效，赋予靶向性，缓释和延效等。经这样处理的药物可用于加工胃肠道和胃肠道外用药，特别是静脉输注用药等剂型，发展前景广阔。

纳米技术的成功与否目前主要决定于制备技术的效率、是否适合大规模生产及生产成本、特别是所采用载体的安全性（是否被认可）以及所能加工的制剂剂型。就生产技术而言，已用于生产的主要有研磨法。如 Elan 公司的 NanoCrystal 技术（在稳定剂存在下制备纳米晶），另一类是超临界流体技术，

以及一些派生的类似技术。Elan 公司用 NanoCrystal 技术生产的片剂西罗莫司 (Sirolimus 免疫抑制剂) 于 2001 年上市, 为纳米技术药物首例上市, 尚有其他品种在开发中。以上方法都需要专有设备和专门的技术, 一般制药企业难以掌握。

常规的制药方法以种种赋形剂作载体的纳米药物制剂, 由于载体(赋形剂)和制备方法尚不能适合临床需要和适应工业生产的要求, 多数处于研究阶段。

我们按超分子化学的原理, 将羟丙基倍他环糊精在溶液中形成胶束(胶束内呈疏水性, 外围亲水, 其大小在 5~10nm 之间), 磷脂在水中形成囊泡(微泡体——脂质体, 囊泡内核为水, 外围亲脂, 内核直径视不同情况可有 20~30nm, 数十、直至数百纳米), 这两种特性用适宜的表面活性剂将其融合, 在水溶液中构成一种多元的稳定的双亲(亲水、亲脂)体系, 由于胶束、囊泡都可以包容药物分子形成配合物, 依分子识别和组装的原理, 将药物结合进该系统, 药物以分子态存在其中。再将其制成疏松多孔的固体无菌颗粒或粉末。这种颗粒或粉末在水中立即溶解, 形成微乳, 亚微乳状液。由于羟丙基倍他环糊精和磷脂都具有阻止药物分子聚集的性能及在稳定剂的存在下, 药物在溶液中以 20~30~50 直至约 300nm, 平均 100~200nm 的粒径, 相对稳定地混悬在溶液中。这种纳米药物具速释性, 制成的片剂为口融片, 速释高效, 作静脉输注具有长循环性及靶向性等。这种工艺方法, 采用常规的制药设备, 可大规模、高效率生产, 产品的性状稳定, 可直接或二次加工制备供注射或口服的多种制剂, 是制备纳米药物的独特和普遍适用的, 低成本的方法。

按本法制备的注射用紫杉醇(紫杉醇纳米粒)抗肿瘤作用试验(药效实验), 选用三种瘤株, 肝癌(H22), 肉瘤(S-180), 肺癌(Lewis Lung

Cancer, LLC), 在 ICR 种及 C57BL/6 种小鼠接种, 于次日给药作药效试验——抑瘤试验, 与临床应用的紫杉醇注射液(北京协和药厂, 批号 020202) 比较, 按临床剂量和浓度以静脉注射, 腹腔注射, 灌胃三种途径给药, 试验结果说明抑瘤率优于市售制剂。

两种制剂的小鼠急性毒性试验 LD_{50} 分别为 84.73mg/kg 和 84.55mg/kg 两者无差别。

发明内容

本发明的目的是提供一种按上述超分子化学原理, 将难溶于水的有机药物制备成新型固体纳米药物的方法, 使难溶药物显著增加水中溶解度, 溶解速度, 并具靶向性及一定程度的缓释和延效作用, 以稳定和提高药效。可直接分装制备注射用针剂, 也可用于二次加工制备供口服的片剂、胶囊、颗粒剂以及其他多种剂型。本发明采用常用的安全的辅料及常规设备, 是一种广泛适用和高效、低成本的制备方法。

实现本发明目的的技术方案为:

(一) 配方

配方 1 主要包含基质、表面活性剂; 配方 2 主要包含基质、表面活性剂、稳定剂。

基质为羟丙基倍他环糊精或羟丙基倍他环糊精与磷脂类(如豆磷脂, 主含卵磷脂等), 两者的质量比为 1:0.05~0.3, 可在保持制品为可压性固体的情况下加以调整;

表面活性剂可以为吐温 80, O/W 型, 其用量视不同药物经试验确定;

稳定剂可以为聚维酮(PVP K₃₀; K₁₅)或右旋糖酐 40、70 等, 其用量经

试验确定。

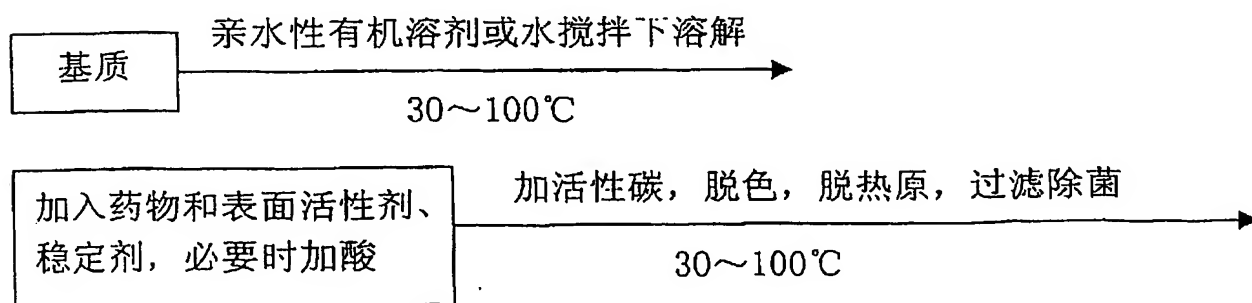
羟丙基倍他环糊精与磷脂配合的基质可以是水溶性的，溶于水为透明溶液或透明的微乳，结合进药物后，液态时（亲水有机溶剂）为透明的溶液，加热下减压浓缩时经透明或半透明玻璃状过程，固化，膨化干燥后呈疏松，多孔的固体，易于粉碎成颗粒或粉末，加水迅速溶解为微乳或亚微乳，药物以纳米粒状态混悬于溶液中，透视电镜测定其粒径分布在 20~300nm 之间，并在数小时，数日或更长的时间内相对稳定。筛选和评定基质配方的指标是载药量；粒径及粒径分布；混悬稳定性等。

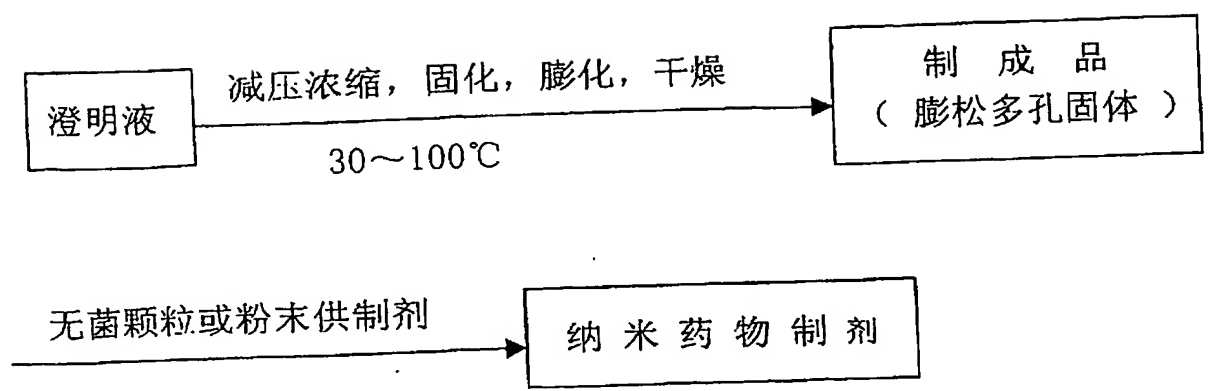
采用的基质及相关试剂均为生理相容性的，并经临床多年应用证实其安全可靠。调整基质配方可在一定范围控制药物粒子的粒径，以便适应不同药物靶组织的要求。由于该基质含多羟基，按文献和试验证明，作静脉输注具有长循环的特性（即隐形性）。

（二）制备方法

在 30~100℃ 加热条件和洁净环境（万级）下，按配方依序将基质溶于水或亲水性有机溶剂（如适当浓度的乙醇中），加入药物和表面活性剂、稳定剂，必要时调节酸度，搅拌使完全溶解，脱色，脱热原，过滤除菌，澄清液在加热下减压浓缩，固化，膨化，干燥。出料，粉碎为颗粒和粉末，供制剂。

流程如下：在洁净环境（万级）下：





制品可直接或二次加工为制剂:

- 1. 直接分装制备注射用粉针剂;
- 2. 加入辅料制备各种口服制剂;
- 3. 制成各种液体药剂等等。

应用实例: (基质配方为质量比)

1. 注射用紫杉醇 规格: 30mg/2.5g

基质配方: 羟丙基倍他环糊精	60
磷脂	8
吐温 80	9

主要参数: 载药量% 1.2

2. 注射用蒿甲醚 规格: 60mg/2.2g

基质配方: 羟丙基倍他环糊精	31.5
磷脂	3
吐温 80	1.5

主要参数: 载药量% 2.7

3. 注射用双氢青蒿素

规格：40mg/1.5g

基质配方：羟丙基倍他环糊精

31.5

磷 脂

3

吐温 80

3

主要参数：载药量%

2.7

4. 白消安

规格：2mg

基质配方：羟丙基倍他环糊精

17

磷脂

1.7

吐温 80

0.75

主要参数：载药量%

5.1

5. 注射用尼莫地平

规格：12mg/0.9g

基质配方：羟丙基倍他环糊精

64

磷脂

3.5

吐温 80

5

主要参数：载药量%

1.3

6. 尼莫地平供口服制剂

规格：20mg/片

基质配方：羟丙基倍他环糊精

7.5

磷脂

1.0

柠檬酸

0.5

吐温 80

1.0

主要参数：载药量%

10

7. 尼群地平供口服制剂

规格：10mg/片

基质配方：羟丙基倍他环糊精	13.5
磷脂	1.0
柠檬酸	0.5
吐温 80	1.0
主要参数：载药量%	6.3

8. 注射用地西泮 规格：10mg/0.1g

基质配方：羟丙基倍他环糊精	8
磷脂	1
主要参数：载药量%	11

9. 注射用桂利嗪 规格：20mg/0.22g

基质配方：羟丙基倍他环糊精	8
磷脂	1
吐温 80	0.5
主要参数：载药量%	10.5

10. 硝苯地平 规格：5, 10, 20mg/片

基质配方：羟丙基倍他环糊精	8
磷脂	1.0
聚维酮	2
吐温 80	2
主要参数：载药量%	7.7

11. 洛伐他汀

基质配方：羟丙基倍他环糊精	36.5
---------------	------

磷脂 1.0

吐温 80 1.5

主要参数：载药量% 2.5

12、辛伐他汀

基质配方：羟丙基倍他环糊精 36.5

磷脂 1.0

吐温 80 1.5

主要参数：载药量% 2.5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.